Место органосохраняющих операций в лечении раннего рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста

В.В. Родионов, А.А. Мидленко, А.В. Суетин, М.В. Родионова
ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск;
Ульяновский государственный университет

Контакты: *Валерий Витальевич Родионов dr.valery.rodionov@gmail.com*

Проведен анализ результатов лечения больных ранним раком молочной железы пожилого и старческого возраста в зависимости от объема оперативного лечения. В исследование включено 425 пациенток, получавших лечение в объеме секторальной резекции, секторальной резекции с лимфодиссекцией и радикальной мастэктомии. По результатам последующего наблюдения, группа пациенток, получавших лечение в объеме секторальной резекции, характеризовалась наилучшими показателями безрецидивной выживаемости и минимальным уровнем смертности от рака молочной железы.

Ключевые слова: *рак молочной железы, пожилой возраст, хирургическое лечение, органосохраняющие операции*

Place of organ-sparing surgery in the treatment of early breast cancer in elderly and senile patients

V.V. Rodionov, A.A. Midlenko, A.V. Suyetin, M.V. Rodionova
Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk; Ulyanovsk State University

The paper analyzes the results of treatment in elderly and senile patients with early breast cancer in relation to the scope of surgical treatment. The study enrolled 425 patients receiving the treatment as sector resection, the latter with lymph node dissection, and r adical mastectomy. According to the results of a follow-up, a group of patients treated by sector resection showed the best relapse-free sur vival rates and minimum breast cancer mortality.

Key words: *breast cancer, elderly age, surgical treatment, organ-sparing operations*

Введение

Частота заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) увеличивается с возрастом [1]. Эта опухоль является наиболее распространенной онкологической патологией среди женщин в возрасте ≥ 70 лет [2]. Данная возрастная категория пациенток характеризуется серьезными сопутствующими заболеваниями, которые в итоге влияют на тактику лечения, в том числе на выбор объема оперативного вмешательства [3].

На протяжении многих лет подмышечная лимфодиссекция была частью стандартного лечения РМЖ. Еще в начале XX в. W.S. Halsted в своих работах указывал на то, что хирургическое вмешательство на подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) приводит к улучшению контроля за возникновением локорегионарных рецидивов и увеличению выживаемости больных [4]. B. Fisher был первым ученым, опубликовавшим данные, которые подтвердили гипотезу о том, что удаление метастатических подмышечных ЛУ не влияет на выживаемость пациентов, но при этом может существенно снизить показатели местного прогрессирования заболевания [5]. Многие последующие исследования также поддержали эту гипотезу [6]. Подмышечная лимфодиссекция и биопсия «сигнального» ЛУ по-прежнему считаются важными методами получения прогностической информации для планирования послеоперационной системной терапии [7]. Вследствие широкого распространения маммографического скрининга увеличился уровень выявления ранних стадий РМЖ, и укрепилась мысль о том, что подмышечная лимфодиссекция может быть безопасно «опущена» у большинства пациенток с ранними стадиями РМЖ [8]. Кроме того, прогностическая роль подмышечной лимфодиссекции была благополучно заменена гистологическим профилированием первичной опухоли, которое в большей степени обеспечивает получение надежной информации для принятия решений о необходимости дальнейшего системного лечения [9–11]. Вопрос о выполнении подмышечной лимфодиссекции в пожилом и старческом возрасте до настоящего времени остается спорным, в основном из-за отсутствия достоверных данных, так как для этой категории пациенток характерны высокая смертность от конкурирующих заболеваний, более короткая продолжительность жизни, а также высокая вероятность получения ответа на гормональную терапию.

Цель исследования — определение эффективности применения органосохраняющих операций без выполне-

ния подмышечной лимфодиссекции у пациенток пожилого и старческого возраста с ранними стадиями РМЖ.

Материалы и методы

Настоящее ретроспективное исследование было проведено в период с 1 июля 1988 г. по 31 декабря 2008 г. на базе Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. В исследование были включены пациентки пожилого (60–74 года) и старческого (≥ 75 лет) возраста с операбельным РМЖ, размером опухоли ≤ 5 см, по данным инструментальных методов исследования, клинически негативным статусом подмышечных ЛУ и отсутствием отдаленных метастазов.

Всего в исследование вошли 425 больных РМЖ. Восемьдесят четыре (19,7%) из них получили лечение в объеме секторальной резекции (СР) молочной железы, 93 (21,9%) — была выполнена СР с подмышечной лимфодиссекцией (СРЛД) и 248 (58,4%) — проведено лечение в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ).

Сравнительная характеристика пациенток представлена в таблице. Наиболее «возрастными» оказались больные из группы СР, в то время как возраст пациенток в группах СРЛД и РМЭ практически не различался. Распределение по возрасту показало, что медиана в группе СР составила 72 (60–85) года, в группе СРЛД — 66 (60–82), а в группе РМЭ — 67 (60–84) лет ($p = 0,00001$). Сопутствующие соматические заболевания были зарегистрированы у 80 (95,2 %) пациенток группы СР, 68 (73,1%) — группы СРЛД и 199 (80,2%) — группы РМЭ ($p = 0,047$). Болезни системы кровообра-

Характеристика пациенток в зависимости от вида оперативного лечения

Показатель	СР ($n = 84$)	СРЛД ($n = 93$)	РМЭ ($n = 248$)
Возрастная медиана, годы	72 (60–85)	66 (60–82)	67 (60–84)
Сопутствующая патология	80 (95,2)	68 (73,1)	199 (80,2)
Патологический размер опухоли:			
T1a T1b T1c T2	4 (4,8) 5 (5,9) 33 (39,3) 42 (50)	2 (2,1) 16 (17,3) 48 (51,6) 27 (29)	3 (1,2) 23 (9,3) 104 (41,9) 118 (47,6)
Средний размер опухоли, см	2,3 ± 1,0	1,9 ± 0,85	2,3 ± 0,88
Гистологический тип опухоли:			
инфильтрирующая протоковая карцинома инфильтрирующая дольковая карцинома другие виды	42 (50) 19 (22,6) 23 (27,4)	46 (49,5) 20 (21,5) 27 (29)	136 (54,8) 43 (17,3) 67 (27)
Степень злокачественности:			
G_1 G_2 G_3 нет данных	18 (26,5) 46 (67,6) 4 (5,8) 16 (19)	9 (12) 55 (73,3) 11(14,6) 18 (19,3)	16 (8,9) 135 (75,4) 28 (15,6) 69 (27,8)
Рецепторный статус опухоли:			
ЭР+ПР+ ЭР+ПР– ЭР–ПР+ ЭР–ПР– нет данных	11 (100) 0 0 0 73 (86,9)	18 (69) 2 (7,7) 0 6 (23) 67 (72)	71 (63,4) 7 (6,2) 3 (2,7) 21 (18,7) 136 (54,8)
Метод лечения:			
операция операция + ЛТ операция + лекарственная терапия комплексное	19 (22,6) 19 (22,6) 22 (26,3) 24 (28,5)	6 (6,4) 42 (45,1) 7 (7,5) 38 (41)	99 (39,9) 11 (4,5) 108 (43,5) 30 (12,1)

Примечание. *Представлено число больных (в скобках — процент). ЭР — эстрогеновые, ПР — прогестероновые рецепторы, ЛТ — лучевая терапия.*

щения являлись преобладающей сопутствующей патологией во всех группах исследования. Второе место по частоте встречаемости занимали болезни органов пищеварения и эндокринной системы. Реже отмечали заболевания органов дыхания, костно-мышечной и мочеполовой систем.

Средний размер опухоли в группе СРЛД был наименьшим и составил 1,9 ± 0,85 см. В группах СР и РМЭ да нный показатель равнялся 2,3 ± 1,0 и 2,3 ± 0,88 см соответственно ($p = 0,0053$).

При морфологическом исследовании материала во всех 3 группах практически половина пациенток имели инфильтрирующую протоковую карциному молочной железы, наиболее часто регистрировалась средняя степень дифференцировки.

Рецепторный статус опухоли молочной железы оценивался путем проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Данный вид исследования начал широко использоваться в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере с 2002 г., этим и объясняется небольшое число пациенток, обследованных по данному критерию. В группе СР ИГХ-исследование опухоли было проведено 11 больным, что составило 13 % от общей численности группы. В группе СРЛД данное исследование было выполнено 26 (18 %), а в группе РМЭ — 122 (49,2 %) пациенткам. Большинство больных имели ЭР- и ПР-положительные опухоли: 100 % в группе СР, 69 % — в группе СРЛД и 63,4 % — в группе РМЭ.

Показания для выполнения СР были следующими: отсутствие клинических данных, подтверждающих метастатическое поражение подмышечных ЛУ, отказ больной от ради кальной операции ли бо наличие тяж елой сопутствующей патологии, которая не позволяла выполнить радикальную операцию. Состояние регионарных ЛУ оценивали на основании данных клинического и инструментального методов обследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, маммография в косой проекции). В сомнительных случаях осуществляли пункционную био псию подмышечных ЛУ с цитологическим исследованием.

СР молочной железы выполнялась всем пациенткам под местным обезболиванием, причем 51 (60,7 %) больной — в условиях стационара и 33 (39,3 %) — в амбулаторном варианте. СРЛД и РМЭ проводили в стационаре под общим обезболиванием.

В зависимости от объема послеоперационного лечения каждая группа исследования была разделена нами на несколько подгрупп. Часть пациенток получили комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство, лекарственную терапию и ЛТ, другим больным было проведено комбинированное лечение, характеризовавшееся сочетанием хирургического и лучевого либо хирургического и лекарственного методов лечения, третья группа пациенток получила только хирургическое лечение.

Послеоперационная ЛТ проводилась методом традиционного фракционирования (суммарная очаговая доза — СОД 50–56 Гр на область молочной железы и 40–48 Гр — на область регионарных ЛУ). Как видно из представленных в таблице данных, наиболее часто ЛТ применяли в группах СРЛД (86 % случаев) и СР (51,2 %), в то время как в группе РМЭ этот показатель составил 16,5 %.

Адъювантную терапию получили практически половина пациенток из каждой группы. Из системных методов лечения были использованы гормональная терапия тамоксифеном в течение 2–5 лет после операции либо 4–6 курсов полихимиотерапии по схемам CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) и FEC/FAC (фторурацил, эпирубицин, циклофосфан / фторурацил, доксорубицин, циклофосфан). Тамоксифен чаще назначали в группе СР (52,4 %), реже — в группах СРЛД и РМЭ (43 и 43,5 % соответственно). Адъювантную полихимиотерапию наиболее часто применяли в группе РМЭ (43,5 %), реже — в группах СРЛД и СР (5,4 и 3,6 % соответственно).

Отдаленные результаты лечения были проанализированы 31.07.2010. Для сравнения эффективности 3 методов хирургического лечения оценивали следующие показатели: общая смертность, смертность от РМЖ, общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость. Случаи были рассчитаны от момента выполнения оперативного вмешательства до даты возникновения первого неблагоприятного события, последнего клинического наблюдения или смерти пациентки. Статистический анализ данных проводили методами описательной статистики, частотного анализа и анализа выживаемости (метод Каплана—Майера, лог-ранговый критерий). Обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica (версия 8.0).

Результаты и обсуждение

Одна из задач настоящего исследования — анализ послеоперационных осложнений. Минимальное количество послеоперационных осложнений зарегистрировано в группе СР — у 4 (4,8 %) пациенток, чаще осложнения встречались в группах СР ЛД и РМЭ — у 23 (24,7 %) и 78 (31,5 %) больных соответственно.

К числу наиболее частых ранних послеоперационных осложнений в группах СРЛД и РМЭ относились длительная лимфорея и формирование лимфокисты подмышечной области, что в итоге приводило к увеличению сроков госпитализации. Средний послеоперационный койко-день был наименьшим в группе СР — 13,3 ± 4,5 дня и практически не различался в группах СРЛД и РМЭ — 21,8 ± 5,6 и 24,0 ± 7,1 дня соответственно.

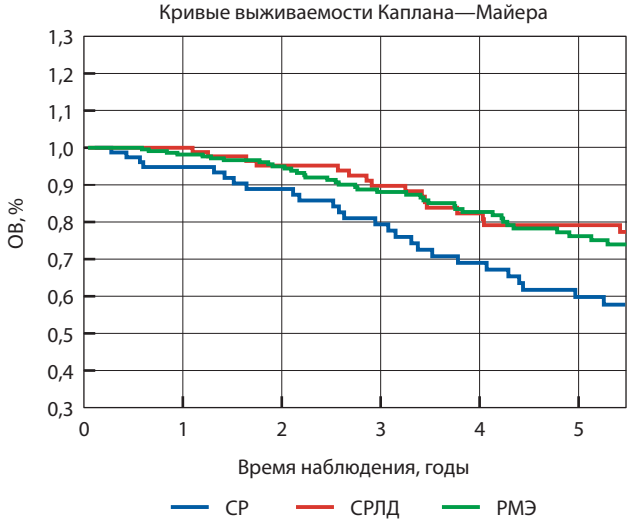

Рис. 1. *ОВ больных РМЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства*

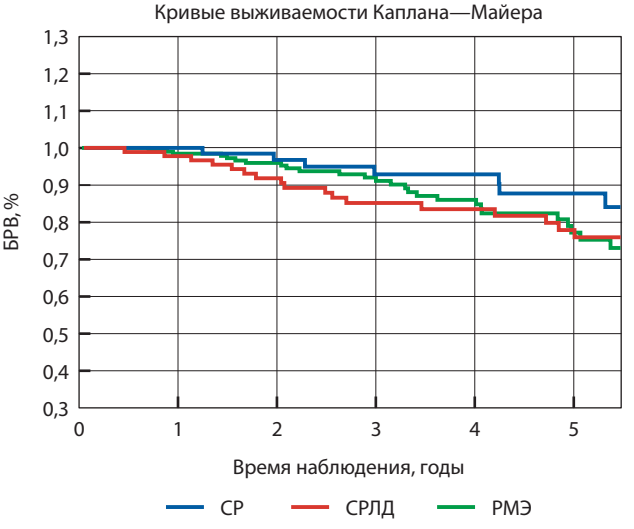

Рис. 2. *БРВ больных РМЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства*

Развитие поздних послеоперационных осложнений в группе СР не зарегистрировано. В группе же РМЭ у 5 п ациенток был диа гностирован лимфостаз верхней конечности и, как следствие, у 4 больных — рецидивирующее рожистое воспаление верхней конечности. В группе СРЛД формирование лимфостаза было отмечено у 1 пациентки.

Основная цель нашей работы заключалась в оценке эффективности лечения больных РМЖ пожилого и старческого возраста с использованием различных видов оперативных вмешательств. На основании результатов исследования 3-летняя ОВ в группе СР составила 79,6 ± 4,9 %, в то время как в группах СР ЛД и РМЭ этот показатель был выше и достигал 89,4 ± 3,4 и 88,8 ± 2,3 % соответственно ($p = 0,001$). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении 5-летней ОВ (рис. 1): 79,1 ± 4,7 % для группы СРЛД, 77,5 ± 3,4 — для группы РМЭ и 59,8 ± 6,3 — для группы СР ($p = 0,002$).

Мы решили проанализировать структуру смертности в исследуемых группах. На момент анализа результатов лечения в группе СР было зарегистрировано 42 летальных исхода, что составило 50 % от общего числа больных, в группах СРЛД и РМЭ данные показатели были меньше: 27 (29 %) и 64 (25,8 %) соответственно.

Нами была определена достоверная разница в причинах смерти в исследуемых группах. Так, в группе СР смерть от основного заболевания была зафиксирована у 38 %, а от сопутствующих заболеваний — у 62 % пациенток. В группах СРЛД и РМЭ ситуация была диаметрально противоположной: смерть от РМЖ зарегистрирована в 63 и 69 % случаев, а от сопутствующих заболеваний — в 37 и 31 % наблюдений соответственно. Преобладающей причиной смерти из числа сопутствующей патологии во всех группах исследования явилась патология сердечно-сосудистой системы.

При анализе БРВ наилучшие резуль таты были продемонстрированы в группе СР по сравнению с данным показателем в группах СРЛД и РМЭ. Так, 3-летняя БРВ в группе СР составила 92,4 ± 3,4 % против 92,1 ± 2,1 % в группе РМЭ и 84,9 ± 4,0 % — в группе СРЛД ($p = 0,083$). Данная тенденция прослеживалась и при анализе 5-летней БРВ (рис. 2). В группе СР этот показатель составил 85,9 ± 5,1 % против 77,8 ± 4,3 % в группе СРЛД и 77,6 ± 5,0 % — в группе РМЭ ($p = 0,123$).

В целом наиболее благоприятной в плане отдаленного прогноза также оказалась группа СР , в которой у 9,5 % ($n = 8$) пациенток наступило прогрессирование заболевания. В группе РМЭ прогрессирование заболевания было отмечено у 11,3 % ($n = 28$) больных. Наиболее неблагоприятной оказалась группа СРЛД, в которой у 25,8 % ($n = 24$) пациенток было зафиксировано прогрессирование заболевания. Частота развития регионарного рецидива в группах СРЛД и СР была практически одинаковой и составила 5,2 и 5,9 % соответственно. В группе РМЭ этот показатель был в 2 раза меньше (2,4 %). В структуре локорегионарных рецидивов в группе СРЛД преобладали рецидивы в области ипсилатеральной молочной железы — 84,6 % ($n = 11$) случаев, у п ациенток из группы СР наиболее часто регистрировались метастазы в подмышечные ЛУ — 80 % ($n = 4$), а в группе РМЭ диагностировался рецидив в о бласти послеоперационного рубца — 100 % ($n = 6$).

Анализ структуры отдаленного метастазирования показал, что в группе СР развитие отдаленных метастазов имело место у 6 (7,1 %), в группе СРЛД — у 14 (15 %), а в группе РМЭ — у 25 (10,1 %) пациенток. Наи-

более часто во всех исследуемых группах встречалось метастатическое поражение легких и костей скелета. В группах СР и РМЭ в 50 и 52 % случаев соответственно метастазирование было зарегистрировано у больных, получавших только оперативное лечение, в меньшей степени — у пациенток, которым проводили оперативное и лекарственное лечение (33,3 и 32% соответственно), и реже всего — в группе больных, пролеченных комплексным методом (16,6 и 16 % соответственно). В группе же СР ЛД прогрессирование заболевания наиболее часто наблюдалось у пациенток, получивших оперативное и лучевое лечение (57 %).

Выводы

Результаты исследования показали, что СР в сочетании с лекарственной терапией и ЛТ является эффективным способом лечения ранних форм РМЖ у пациенток пожилого и старческого возраста с негативным статусом подмышечных ЛУ. Отказ от выполнения подмышечной лимфодиссекции не оказывает влияния на смертность больных от РМЖ и вместе с тем позволяет обеспечивать высокий локорегионарный контроль. Кроме того, консервативная стратегия лечения способствует снижению частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, что в итоге улучшает качество жизни «возрастных» пациенток. Меньший объем оперативного вмешательства у больных ранним РМЖ приводит к сокращению времени пребывания их в стационаре и тем самым способствует более рациональному использованию коечного фонда и экономии финансовых средств лечебными учреждениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2001;51:15–36.
2. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. Cancer 1997;80:1273–83.
3. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of international breast cancer study group trial 10-93. J Clin Oncol 2008;24(3):337–44.
4. Halsted W.S. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. Ann Surg 1907;46:1–5.
5. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985;312:674–81.
6. Gervasoni J.E. Jr., Taneja C., Chung M.A. et al. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. Am J Surg 2000;180:278–83.
7. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J Natl Cancer Inst 1999;91:368–73.
8. Tabar L., Smith R.A., Vitak B. et al. Mammographic screening: a key factor in the control of breast cancer. Cancer J 2003;9:15–27.
9. Menard S., Bufalino R., Rilke F. et al. Prognosis based on primary breast carcinoma instead of pathological nodal status. Br J Cancer 1994;70:709–12.
10. De Laurentiis M., Gallo C., De Placido S. et al. A predictive index of axillary nodal involvement in operable breast cancer. Br J Cancer 1996;73:1241–7.
11. Ravdin P.M., De Laurentiis M., Vendely T. et al. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. J Natl Cancer Inst 1994;86:1171–5.